

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-010900

(43)Date of publication of application : 21.01.1994

(51)Int.Cl.

F04F 11/00
G01N 15/14

(21)Application number : 04-298718

(71)Applicant : CANON INC

(22)Date of filing : 09.11.1992

(72)Inventor : MIYAZAKI TAKESHI
TAKAYAMA HIDETO
NISHIMURA MATSUOMI
ONISHI TOSHIICHI
TANAKA KAZUSANE
ISAKA KAZUO
YONEYAMA YOSHITO

(30)Priority

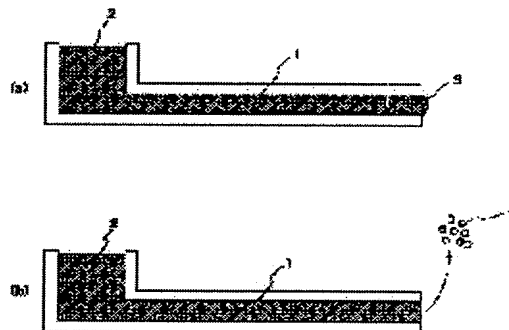
Priority number : 04107669 Priority date : 27.04.1992 Priority country : JP

(54) METHOD AND DEVICE FOR MOVING LIQUID AND MEASURING DEVICE UTILIZING THESE METHOD AND DEVICE

(57)Abstract:

PURPOSE: To form a flow of no pulsation in a circulating path and to provide no dead space, so that a fine amount of liquid can be allowed to accurately flow, by giving energy to liquid exposed from an outlet part of the circulating path so as to continuously vaporize the liquid.

CONSTITUTION: A liquid reservoir part 2 for accumulating liquid is connected to one side of a fine circulating path 1, to form the other side to serve as an outlet part 3 of an opening. Relating to a pressure by a level of liquid in the liquid reservoir part 2, internal resistance of the circulating path 1 and surface tension of a liquid surface exposed to the outside in the outlet part 3 are balanced, to place a flow in a stationary condition. Now when vaporizing energy is given to the liquid exposed in the outside in the outlet part 3, the liquid in the outlet part 3 is vaporized to become vaporized matter 4 and released. Then by a vaporized amount, the liquid is supplied by a capillary phenomenon to flow in the outlet part 3 through the circulating path 1. Now when the vaporizing energy is continuously given to continue vaporization, a flow of no pulsation can be formed in the circulating path 1.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 09.11.1995
[Date of sending the examiner's decision of rejection] 07.07.1998
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-10900

(43) 公開日 平成6年(1994)1月21日

(51) Int. Cl. ³

F04F 11/00

G01N 15/14

識別記号

2125-3H

2107-2J

F I

審査請求 未請求 請求項の数8 (全10頁)

(21) 出願番号 特願平4-298718

(22) 出願日 平成4年(1992)11月9日

(31) 優先権主張番号 特願平4-107669

(32) 優先日 平4(1992)4月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001007

キャノン株式会社

東京都大田区下丸子3丁目30番2号

(72) 発明者 宮崎 健

東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内

(72) 発明者 高山 秀人

東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内

(72) 発明者 西村 松臣

東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノン株式会社内

(74) 代理人 弁理士 丸島 儀一

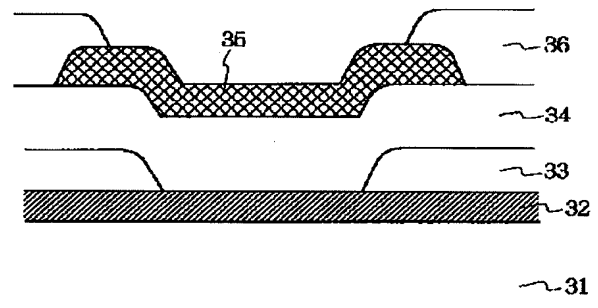
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体移動方法及び移動装置ならびにこれを利用した測定装置

(57) 【要約】

【目的】 微量な流体を脈流なく送液する手法を提供すること。

【構成】 微細な流通路1内には液体が満たされ、液溜部2から供給されるようになっている。流通路の出口部3から外部に露呈した液体を発熱素子5によってエネルギーを与え加熱して気化させる。すると気化した分だけ毛管現象によって流通路1を通じて液体が供給され、気化を連続的に行なうことによって脈流のない流れを流通路1内に形成することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 流通路の出口部から露呈した液体にエネルギーを与えて連続的に気化させることにより、流通路内の液体を移動させることを特徴とする液体移動方法。

【請求項2】 流通路と、該流通路の出口部から露呈した液体を連続的に気化させるためのエネルギーを与えるエネルギー付与手段とを有し、該エネルギー付与手段を作動させることによって流通路内の液体を移動させることを特徴とする液体移動装置。

【請求項3】 前記与えるエネルギー量を制御することによって流通路内の液体の移動量を制御する請求項1の方法又は請求項2記載の装置。

【請求項4】 請求項2の液体移動装置を半導体製造プロセスを含む製法で製造することを特徴とする液体移動装置の製造方法。

【請求項5】 請求項2の液体移動装置をモールド成形を含む製法で製造することを特徴とする液体移動装置の製造方法。

【請求項6】 途中に測定部を有する流通路と、該流通路の出口部から露呈したサンプル液を連続的に気化させるためのエネルギーを与えるエネルギー付与手段とを有し、該エネルギー付与手段を作動させることによって流通路内のサンプル液を移動させることを特徴とする測定装置。

【請求項7】 前記測定部において光学的又は電気的又は磁氣的又は音響光学的にサンプル液を測定する測定手段を有する請求項6の測定装置。

【請求項8】 サンプル液と試薬とを反応させる反応部が前記流通部手前に設けられる請求項6の測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は流通路内の液体を移動させて流れを形成する技術に関する。

【0002】

【従来の技術】 液体を移動させる手段として、従来から種々の形式のポンプが知られている。基本的な原理機構によって非容積式ポンプと容積式ポンプとに大別される。非容積式ポンプには、渦巻きポンプ、斜流ポンプ、軸流ポンプ、摩擦ポンプなどがある。又、容積式ポンプには往復動ポンプ、ロータリーポンプなどがある。

【0003】 比較的微量の液体を送液するには往復動ポンプがよく用いられる。往復動ポンプにはレシプロ型ポンプとシリンジ型ポンプとがある。レシプロ型ポンプはシリンジ内でプランジャーを高速で往復運動させ、吸入弁、吐出弁の差動により送液するポンプであり、又、シリンジ型ポンプはシリンジ内に液体を吸入しておき、プランジャーを移動させて液体を吐出させて送液するポンプである。これらのポンプは $10\mu\text{l}/\text{min}$ 程度の微量な流量での送液も可能である。

【0004】 しかしながら、これら従来のポンプはポンプ自体が大型であり、又、ポンプのシリンダ内のデッド

スペースが避けられず、液量全体ではシリンダ内の容積を含め大量の液体が必要になるという問題点があった。

【0005】 この問題点を解消するため、微量の液量の送液を可能とするマイクロポンプとして特願平3-316481号（平成3年11月29日出願）の明細書中に提案した装置がある。この装置は微細な管状の流通路内部に抵抗発熱素子や圧電体を設けて、これに短いパルス状の電圧を与えることによって、抵抗発熱素子の加熱によって瞬時に生じた泡による体積変化もしくは圧電体の電歪による瞬時の体積変化の衝撃力で微量の流体を液滴として外部に吐出させ、パルス電圧を繰り返してパルス毎に液滴の吐出を繰り返すことで流通路中に流れを形成するものである。

【0006】 このマイクロポンプは、ポンプ自体が非常に小型であり、又、シリンダのようなデッドスペースがないため微量の液体の送液を精度良く行なうことができる優れた方式である。

【0007】 本発明は上記マイクロポンプをより一層改良するもので、微量の流体を脈流なく送液する方法及び装置を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明による液体移動方法は、流通路の出口部から露呈した液体にエネルギーを与えて連続的に気化させることにより、流通路内の液体を移動させることを特徴とするものである。又、本発明の液体移動装置は、流通路と、該流通路の出口部から露呈した液体を連続的に気化させるためのエネルギーを与えるエネルギー付与手段とを有し、該エネルギー付与手段を作動させることによって流通路内の液体を移動させることを特徴とするものである。

【0009】

【実施例】 本発明の液体の移動原理を図1を用いて説明する。図1は側面図であり、微細な流通路1の一方には液体を蓄積する液溜部2が接続され、他方は開口の出口部3となっている。(a)の状態では、液溜部2での水位による圧力に対して、流通路1の管内抵抗及び出口部3で外部に露呈した液体表面の表面張力が釣り合い、流れは静止している。ここで出口部3で外部に露呈した液体に対して気化エネルギーを与えると(b)に示すように出口部3の液体が気化して気化物4となって放出される。すると気化した分だけ液体が毛管現象により供給されて流通路1を通じて出口部3へ流れる。ここで連続的に気化エネルギーを与えて気化させ続ければ、流通路内に脈流のない流れを形成することができる。又、送液された液体は全て気化するので廃液の発生がない。

【0010】 上記原理に基づく液体の移動方法は、毛管現象を利用しているので流通路出口は断面積が小さい場合に適しており微量の液体を移動させるのに好適である。流通路出口の断面積は、好ましくは $0.1\mu\text{m}^2 \sim 20\text{mm}^2$ 、より好ましくは $1\mu\text{m}^2 \sim 1\text{mm}^2$ の範囲

が望ましい。

【0011】又、液体は水に限らず、有機溶媒や液体金属（水銀など）の蒸発するものであれば用いることができる。使用する液体の粘性は流通路の断面積や流通路長にもよるが、 20°C 常圧下における蒸留水の粘性率 $\eta_{20}=1.0020\text{ cP}$ 、（ $1\text{ cP}=10^{-3}\text{ Nsm}^{-2}$ ）とするとき、粘性率 η は 100 cP 以下の粘性の小さいものが好ましい。

【0012】又、使用する液体中には色素や塩や高分子化合物など固形分が溶解していても良く、又、液体中にポリマー微粒子やシリカなど無機粒子あるいは細胞などの生体由来粒子などの微粒子が分散されていても良い。

【0013】次に本発明に利用できる液体を蒸発させるための方法例を以下に列挙する。

(1) 抵抗加熱法

電源に接続された導体中におけるジュール熱による加熱であり、直接抵抗加熱方式と間接抵抗加熱方式がある。直接加熱方式は液体中に電流を通す事によって加熱が行なわれる抵抗加熱である。この場合、液体は適当な抵抗率を持つ導電性のものである必要がある。間接抵抗加熱方式は電流を発熱導体に通じその導体に発生する熱を液体に伝える方式であって、発熱導体としては金属発熱素子、非金属発熱素子、溶融塩、流動炭素粒子などがある。

(2) アーク加熱法

アーク電流によって発生する熱を利用する方法。

(3) 誘導加熱法

加熱電流が電磁誘導によって発生される加熱方式であって、交番磁界中に置かれた導電性物体に生ずる渦電流損またはヒステリシス損によって加熱される。

(4) 誘電加熱法

交番電界中における誘電体の電気双極子の回転運動によって発熱させる方法であって、交番電解の周波数は $50\text{ Hz}\sim\text{数MHz}$ が利用される。

(5) 電磁波照射

$300\text{ MHz}\sim 300\text{ GHz}$ のマイクロ波によって液体を直接加熱する方法である。

(6) 光熱変換加熱法

光吸収体に光を照射して光吸収体を発熱させ、間接的に光吸収体に接する液体を加熱する方法。

(7) 赤外線加熱法

熱エネルギーが主に赤外線放射によって伝達される加熱方式である。

【0014】＜実施例1＞以下、より具体的なくつかの実施例を説明する。図2は第1実施例の装置の主要部の構成図で（a）は側面図、（b）は上面図である。流通部1は断面積 0.1 mm^2 、液溜部2は内容積 2 mm^3 である。液溜部2は直方体形状であり内部に蓄積する液体の液面高さに拘らず断面積が一定となっている。

又、流通路の開口の出口部3の下面には発熱素子5が接

合され、電圧印加によって発熱して液体に気化エネルギーを与えるようになっている。流通路は例えばガラス、プラスチック、金属、半導体等の素材が使用できるが、使用する液体によって溶解したり腐食されない素材を選択する。流通路の内壁は液体に対して比較的親液性の高い素材の使用あるいは親液処理を施せば毛管現象がより促進されるため好ましい。又、発熱素子5の材質としては、電熱合金と称されるNiCrFe系およびFeCrAl系、これ以外にもモリブデン、タングステン、タンタル、炭化ケイ素、 HfB_2 、ケイ化モリブデン、ジルコニア発熱素子などが使用できる。

【0015】本実施例の装置の製造方法は、半導体製造プロセスやモールド成形法を含む製法などを利用することができる。図3は本実施例の装置の製造方法の一例を示すもので、半導体製造プロセスあるいはモールド成形法等によって加工された2枚の基板（下基板8、上基板9）を貼り合わせる単純な工程で1つのカートリッジを製造するものである。また、バッチ処理による大量生産に向き安価に提供することができる。又、1つのカートリッジに複数の流通路を並列に並べてアレイ化することも容易である。以下により詳細な製造方法を説明する。製造工程は大きくは以下の3工程から成る。

【0016】（工程1）上基板9となるガラス基板に液溜部2となる孔を設け、更に流通部1となる溝を形成する。ガラス基板への溝の形成方法としては、感光性ガラスを用いフォトリソグラフィにて感光するか、又はガラスをフッ酸により所望の深さまでエッチング除去することにより行う。他の方法としては、例えばガラス基板又はシリコン基板にレジストを塗布しフォトリソプロセスにより現像し固化することによりレジスト除去部を溝として用いても良い。又、蓄積部及び流通部のパターンをエッチングして形成したシリコン基板をガラス基板に陽極接合することによっても溝を形成することができる。なお、ガラス基板を加工して溝を形成する方式に限らず、透光性の樹脂材料を使用してモールド成形法等による成型によって上基板を製作するようにしても良い。

【0017】（工程2）下基板8となるシリコン基板に発熱素子5を接合する。図4はシリコン基板上に形成される発熱素子の詳細な構成を示す。この製造工程は以下の通りである。シリコン基板31上にシリコン酸化膜を形成した後、 HfB_2 層32とAl層33を積層し、フォトリソプロセスを用いてそれぞれ発熱部と電極部として形成する。更に、絶縁層34として SiO_2 を、保護膜35としてTaを、電極部のワイヤーボンディング部を除いた部分に順次積層し、その後、Taのみをフォトリソプロセスにより発熱部周辺に帯状にパターン形成する。そしてTaの被覆されていない SiO_2 層上に電極と液体との隔離性を高めるためレジン層36をパターン形成し、発熱素子を作製する。

【0018】（工程3）図3に示すように、前記シリ

コン基板である下基板8と前記ガラス基板である上基板9を接着により貼り合わせて接合する。

【0019】さて次に上記構成の装置の動作について説明する。先に説明した原理によって流通路内では液体が脈流なく移動するが、流れの流量（流通路での移動速度）は付与される気化エネルギーつまりは発熱素子への印加電圧によって制御することができ、例えば大きな流量を得たければ与えるエネルギーを大きくすれば良い。そして本実施例では更に流通路での流量を安定化するためにフィードバック機構を導入している。

【0020】図5は制御系を含めた本実施例の全体図である。液溜部2の上部には液面センサ6が設けられ液面高さを検知する、液面センサ6の検知信号は制御回路7に送られ、制御回路7では検出信号に応じて発熱素子5に印加する電圧を制御する。より詳細には制御回路7では液面センサ6の出力信号を時間微分することで液体の流量あるいは移動速度を表す情報を得て、これが一定になるようにフィードバック制御を行なうことにより流通路内での液体の流量を所望の一定値に保つ。このようにフィードバック制御を行なうことにより、例えば液溜部2での水位の変化による圧力変化や、発熱素子5への不純物の付着などによる発熱効率の変化などに影響を受けることなく一定流量の流れを保つことができる。本実施例の装置では流量 $7\mu\text{l}/\text{min}$ 程度の安定した送液を達成した。

【0021】なお、本実施例では液面センサ6を用いて流量情報を得ているが、センサの形態はこれに限らず、流量センサ（電磁流量センサ、超音波流量センサ、熱流量センサ、光学流量センサなど）や圧力センサなどを設けることによっても流量を検知することができる。

【0022】＜実施例2＞次に本発明の第2実施例を説明する。図6は本発明の第2実施例の側面図を示し、先の実施例と同一の符号は同一の部材を表す。本実施例では流通路及び液溜部の構成は第1実施例と同様であるが、液体に気化エネルギーを与えて加熱するために光照射を利用することを特徴とする。流通路1の断面積は $2500\mu\text{m}^2$ 、液溜部2の内容積は 2mm^3 である。又、流通路の出口近傍にはカーボン紙による光吸収体10が形成されている。光源11は半導体レーザ（波長 830nm 、 30W ）であり、レンズ12によって光源11からの光を集光して光吸収体10に照射し気化エネルギーを与える。光照射がなされると光吸収体7は光を吸収して加熱され、光吸収体7上の液体が加熱されて気化する。すると気化した量だけ液溜部より流通路内に液体が毛管現象によって供給され、気化させ続けることにより液体の流れが形成される。センサ13は流通路1内の流量を検知する流量センサであり、制御回路7はセンサ出力を基に流量が所望の値に保たれるよう光源11の発光出力を制御する。

【0023】＜実施例3＞次に本発明の第3実施例を図

7を用いて説明する。なお先の実施例と同一の符号は同一の部材を表す。本実施例では光照射により直接液体を加熱するものであり、そのために液体の吸収波長をカバーする光を発生する光源を採用する。例えば液体が水を主成分とする場合には赤外領域の光を発生する光源、例えば赤外の半導体レーザや遠赤外ランプなどが使用できる。図7の本実施例においては光源11として半導体レーザ（波長 1550nm 、 5mW ）を使用することにより、光照射によって液体を直接加熱して気化させることができる。そして上記実施例と同様に制御回路7においては流量センサ13の検出出力を基に光源11をフィードバック制御している。

【0024】＜実施例4＞次に本発明の第4実施例を図8を用いて説明する。なお先の実施例と同一の符号は同一の部材を表す。上記第2実施例及び第3実施例では光による加熱方式をとったが、本実施例では電磁波によって加熱することを特徴とする。図8において、電磁波を発生する電磁波源14はマグネトロンを用い 2450MHz のマイクロ波を発生させる。発生したマイクロ波は導波管15によって導かれ電磁ラップ16によって、流通路の出口部から外部に露呈した液体を直接加熱して気化させる。又、電磁波源15にはこれを冷却するための冷却装置17と電源18が接続されている。上記実施例と同様に制御回路7においてはセンサ6の検出出力を基に電源12を制御して電磁波源15のマグネトロンへ加える信号を制御して電磁波の出力を変化させている。

【0025】さて、以上説明してきた各実施例では出口部から液体が自然流出することを防ぐために、流通路の出口部に工夫がこらされている。以下にいくつかの形態例を示す。図9は流通路の末端部を斜めに切り欠いた形状を有し、切欠断面20に疎液処理を施すことにより露呈した液体が表面張力によって流通路出口部に留まるようにしたものである。疎液処理の一例としては、液体が水を主成分とする場合には切欠断面にシリコン系のはつ水剤を塗布することによってなされる。

【0026】又、図10は流通路の末端部付近の上面を削り取った形状を有し、切欠断面20に疎液処理を施すことによって露呈した液体が流通路内に留まるようにしたものである。又、図11は親液処理部21とその周りに疎液処理部22を設けることにより、流通路出口から親液処理部21の表面に広がって露呈した液体が親液処理部内に留まり疎液処理部22には浸入しないようにしたものである。これらのようにすれば、気化エネルギーを与えない状態では液体の流れは静止し、気化エネルギーを与えた時だけ与えたエネルギー量に応じた流量の流れを生じさせることができる。

【0027】＜実施例5＞次に上記装置を応用した実施例として、サンプル液を試薬と反応させて反応液を得て、この反応液を流通部に流して光学的測定を行い、サンプル液の測定を行なう測定カートリッジについて説明

する。図12は第1の実施例のカートリッジの構造を示す側面図、図13は第一基板と第二基板を上方から見た上面図、図14はカートリッジの組立図である。

【0028】本実施例のカートリッジは第一基板51と第二基板52と第三基板53とを接合した構成を有し、第一基板51はシリコン基板、第二基板52及び第三基板53はガラス基板である。これら基板の接合によってカートリッジ内部には、反応槽である蓄積部54を成す空間が形成される。第三基板53にはサンプル液などの液体を注入するための孔である注入口55が設けられ、外部から蓄積部54内にサンプル液を注入することができる。蓄積部54の内部には球形状で表面に試薬が固定化された不溶性担体56が封入される。不溶性担体56はガラスなどのセラミック、高分子化合物により成るプラスチック、磁性体等の金属などの材料、もしくはそれらの複合材料より成り、試薬が固定しやすいように共有結合基などを導入した表面処理がなされている。不溶性担体56の形状は球形状には限らず多面体など他の形状でもよく、その個数も一つには限らず多数存在してもよい。あるいは不溶性担体を用いずに蓄積部54の内

壁面に直接試薬を固定化するようにしても良い。なお、試薬については後に詳述する。

【0029】蓄積部54には流通部57が接続され、その先端の出口はノズル開口58となっている。ノズル開口58は先細の形状を有することによって管路抵抗作用を持たせている。ノズル開口58付近にはマイクロポンプ59が第一基板51上に形成される。マイクロポンプ59は出口部に露呈したサンプル液にエネルギーを与えて蒸発させるもので、前述の実施例のいずれかと同様の構成を有する。

【0030】又、第一基板51の表面には上記マイクロポンプと共にサンプル液の測定を行なうための感応素子が設けられる。具体的には光学的にサンプル液の状態を検出するために、第1の光検出素子60、波長選択機能を持った第1の光学フィルタ61、第2の光検出素子62、第2の光学フィルタ63が後述の製法によって基板上に形成される。これらの部材によってサンプル液を介して到達する第1、第2の光を選択的に受光するための光学検出部を構成している。なお本実施例では光学的にサンプル液を測定する例を示したが、これに限らず例えばサンプル液を電気的、磁氣的、あるいは音響光学的な手法を用いて測定するようにしても良い。更にはこれらを複合化して測定しても良い。この場合、図12の光学検出部と同様に、それぞれの測定に適した感応素子(電極、磁気検出素子など)を基板上に接合するようにする。

【0031】図13に示すように、第一基板51にはマイクロポンプの発熱素子59、及び第1、第2の光検出素子60、62が接合されるが、これらの素子にはそれぞれ導電パターン68、69、70が接続され、図示す

るように第一基板51の表面上にパターンニングされている。そして第一基板51と第二基板52を接合した際には導電パターン68、69、70の端部が外部に露出して、外部の端子と接触導通できるようになっている。

【0032】以上の部材は全て一体集約化されてカートリッジを構成している。一方、流通部57内部のサンプル液に向けて測定エネルギーである照射光を与えてサンプル液の呈色度合を調べるため、あるいはサンプル液から蛍光や散乱光を発生させるために、図12のように光源64、66、集光レンズ65、67から成る光照射部がカートリッジとは別に設けられている。光源64、66としては例えば半導体レーザ、LED、ハロゲンランプ、タングステンランプ、水銀ランプ等が適している。なお、化学発光、生物発光など検体自ら発する光を検出して測定を行なう場合には光照射は不要であるため光照射部を設ける必要はない。

【0033】ここで上記カートリッジの変形例をいくつか示す。図15は基板上面に集光レンズ部71、72を一体的に形成した例である。集光レンズとしては、球面レンズ、フレネルレンズ、ゾンプレートなどが使用できる。又、図16は照射光の導入を光ファイバー73、74を用いて行った例であり、光源とカートリッジとの光軸合わせが不要になるという特徴がある。図17は上記形態を更に発展させたもので、各々が蓄積部、流通部、各素子などから成る測定モジュールを一枚の基板上に高密度で並列に配置してアレイ化したカートリッジの例である。

【0034】次に、本実施例に用いる試薬について詳しく述べる。試薬は蓄積部の内部に封入される不溶性担体の表面に固定化されるか、あるいは蓄積部の内部壁面に直接固定化される。本実施例で使用する試薬は少なくとも生体関連物質を含有しており、その生体関連物質の選択は分析すべき物質又は被検体によって決まる。すなわち生体関連物質は被検体に対して生物学的特異性を示すものを選択することによって特異的検出が可能となる。

【0035】ここで言う生体関連物質とは、例えば天然もしくは合成のペプチド、蛋白質、酵素、糖類、レクチン、ウイルス、細菌、DNAやRNA等の核酸、抗体などがある。その中でも臨床的には特に有用な物質として以下のものが挙げられる。IgG、IgEなどの免疫グロブリン、補体、CRP、フェリチン、 α_1 又は β_2 マイクログロブリンなどの血漿蛋白及びそれらの抗体、 α -フエトプロテイン、癌胎児性抗原(CEA)、CA19-9、CA-125などの腫瘍マーカー及びそれらの抗体、黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)、エストロジェン、インシュリンなどのホルモン類及びそれらの抗体、ウイルス性肝炎関連抗原、HIV、AFLなど

ネーマなどのバクテリア類及びそれらの抗体、トキソプラズマ、トリコモナス、リーシュマニア、トリパノゾーマ、マラリア原虫などの原虫類及びそれらの抗体、フェニトイン、フェノバルビタールなどの抗てんかん薬、キニジン、ジコキシニンなどの心血管薬、テオフィリンなどの抗喘息薬、クロラムフェニコール、ゲンタマイシンなどの抗生物質などの薬物類及びそれらの抗体、その他酵素、菌体外毒素（ストレプトリジンOなど）及びそれらの抗体などがあり、検体中の被検出物質と抗原抗体反応を起こす物質が被検出物質の種類に応じて適宜選択される。又、抗原抗体反応ではなく、核酸ハイブリダイゼーションを利用する場合には、検査対象となる核酸の塩基配列に対して相補的な塩基配列を持つ核酸プローブが用いられる。

【0036】図18は上記カートリッジを装着して測定を行なうための全体システムの構成を示す図である。上記説明したカートリッジ100はカートリッジホルダ101に装着保持される。なお図では1つのカートリッジしか示されていないが、同様のカートリッジを並列に複数個並べて装着するか、もしくは図17のように測定モジュールをアレイ化したカートリッジを用いることによって、複数の検体を同時あるいは順次に測定することができる。

【0037】ラック103には複数の検体容器104が配列され、それぞれには複数のサンプル液が収容される。ディスペンサ装置102はピペット105を用いて、各検体容器104内のサンプル液をカートリッジ100に順に供給する。

【0038】一方、洗浄液容器106はB/F分離のための洗浄液を収容し、試薬液容器107は反応試薬液を収容する。各容器からの流路はバルブ108に接続されバルブ108でどちらかを選択切替して、選択された液体がチューブ109を介してカートリッジ100に供給される。ディスペンサ装置102のピペット105及びチューブ109は共にカートリッジ100の注入口に接続できるようになっており、所望の液体がカートリッジに供給される。

【0039】カートリッジホルダ101上には攪拌機110が取り付けられ、装着保持されたカートリッジ100の蓄積部内のサンプル液及び試薬を攪拌する作用を有し反応を促進させる。攪拌は例えばマグネットを利用して磁性の担体試薬を遠隔運動させたり、超音波によってサンプル液に振動を与えることによって行なう。

【0040】又、測定データの精度を向上させるためには、カートリッジ内の蓄積部の温度を精度よくコントロールする必要があるが、そのためにカートリッジ全体は不図示の恒温ボックス中に保持されている。又、必要に応じて洗浄水や反応試薬、検体も一定温度に保温させるよう恒温手段を講じることが好ましい。

【0041】カートリッジホルダ101には電極が設け

られ、カートリッジ装着の際にカートリッジ100の露出導電パターンと接続される。この電極は駆動/検出回路111と電気的に接続されており、駆動/検出回路111は測定用の光源64、66の駆動、攪拌機110の駆動、ディスペンサ装置102の駆動、バルブ108の駆動、カートリッジ内のマイクロポンプの駆動、カートリッジ内の2つの光学検出素子からの出力の検出を行なう。コンピュータ112はシステム全体のコントロール並びに検出結果を基にした検体測定を行なう。抗原抗体反応や核酸ハイブリダイゼーション反応等を利用して、呈色反応あるいは蛍光や散乱光などは、レートアッセイ法やエンドポイント法等の公知の手法で検出及びデータ処理される。又、予め用意しておいた検量線データと比較処理も行なわれる。この解析結果はコンピュータ112に付属のディスプレイやプリンタ等に出力する。

【0042】このように本システムはカートリッジ100をディスポザブルとして、1検体の測定毎に新しいものに交換するため、システムが簡略化され小型低コストの検体測定システムとなっている。又、ディスポザブル化することでマイクロポンプや感応素子にさほど耐久性が要求されず、より低コストでカートリッジを供給することができる。

【0043】以下に上記測定システムによる測定例として、サンプル液中の特定DNAを検出する工程を示す。

【0044】（工程1） 目的とする特定DNA（一本鎖）と特異的にハイブリダイゼーション反応を行う一本鎖DNAプローブが試薬として蓄積部に固定されるカートリッジを用意する。このカートリッジを測定システムのカートリッジホルダに装着すると、ディスペンサ装置のピペットが、予め前処理によって一本鎖に編成された多数のDNAを含むサンプル液をカートリッジの蓄積部に自動的に注入する。

【0045】（工程2） 測定システムに設けられる攪拌手段によってカートリッジの蓄積部中のサンプル液を攪拌して反応を促進させる。もしサンプル液中に目的とする一本鎖DNAが存在すれば、蓄積部に固定化されたDNAプローブと特異的にハイブリダイゼーション反応を起こし2本鎖DNAを生成する。

【0046】（工程3） ハイブリダイゼーション反応しなかった一本鎖DNAを除去するために、洗浄液の注入・排出を行なってB/F分離を行う。

【0047】（工程4） 次いで酵素標識プローブを蓄積部に注入し、前記ハイブリダイゼーション反応によって生成された二本鎖DNAを特異的に酵素標識する。

【0048】（工程5） 再度、洗浄によってB/F分離を行ない過剰の酵素標識プローブを洗い流す。

【0049】（工程6） 前記酵素標識と反応して呈色反応、あるいは蛍光発光や化学発光を示す基質を含む試薬液を蓄積部に注入して反応させる。

【0050】（工程7） カートリッジのマイクロポン

11

ブを作動させて、(工程 6) の反応液を流通部に流す。そして呈色反応あるいは蛍光や化学発光の光を受光素子で検出して、検出光量から目的の DNA 量を定量することができる。又、レートアッセイ法を用いて検出光量の時間的変化を測定することにより、より正確に定量できる。

【0051】上記説明した検体測定カートリッジ及びシステムによれば以下の効果が得られる。

(1) 脈流のない安定した流体系が得られ、更には流路のデッドスペースが殆ど無いため使用するサンプル液が微量で済む。

(2) 測定後の廃液にエネルギーを与えて蒸発させているためサンプル液の殺菌作用もしくは滅菌作用が得られる。加えて廃液の発生がなくバイオハザード対策等の環境問題の観点からも好ましい。

(3) 半導体製造プロセスを利用してパッチ生産が可能となり、品質の安定したカートリッジを安価に大量生産することができる。

(4) 受光素子を一体化することにより、光学系のアライメント調整が不要となる。

(5) 測定機能を集約したカートリッジを安価に供給して、1 サンプル測定する毎にカートリッジを交換するために流体系の構成が簡略になり、測定システム全体が非常にコンパクトで信頼性の高いものとなる。

【0052】

【発明の効果】本発明によれば、流通路に脈流のない流れを形成することができる。又、デッドスペースがないため微量な液体を精度良く流すことができる。更には送液された液体は気化するため廃液の発生がなく廃液処理の必要がない。

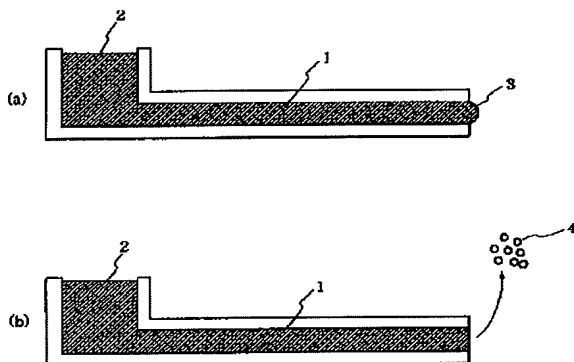
【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の方式の基本概念を説明するための図である。

【図 2】第 1 実施例の主要部の構成図である。

【図 3】実施例の装置の製造方法の一例を示す図である。

【図 1】



12

【図 4】発熱素子の構造を表す図である。

【図 5】第 1 実施例の全体構成図である。

【図 6】第 2 実施例の構成図である。

【図 7】第 3 実施例の構成図である。

【図 8】第 4 実施例の構成図である。

【図 9】出口部の形状の一例を示す図である。

【図 10】出口部の形状の一例を示す図である。

【図 11】出口部の形状の一例を示す図である。

【図 12】サンプル測定カートリッジの実施例の構成を示す側面図である。

【図 13】カートリッジを構成する第二基板と第一基板のそれぞれの上面図である。

【図 14】カートリッジの組立図である。

【図 15】カートリッジの変形例の図である。

【図 16】カートリッジの別の変形例の図である。

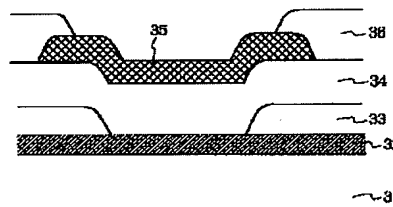
【図 17】カートリッジの別の変形例の図である。

【図 18】サンプル測定システムの実施例のシステム構成図である。

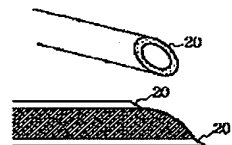
【符号の説明】

- | | |
|----|-------------|
| 1 | 流通路 |
| 2 | 液溜部 |
| 3 | 出口部 |
| 4 | 気化物 |
| 5 | 発熱素子 |
| 6 | 液面センサ |
| 7 | 制御回路 |
| 8 | 下基板 |
| 9 | 上基板 |
| 10 | 光吸収体 |
| 11 | 光源 |
| 12 | レンズ |
| 13 | 流量センサ |
| 14 | 電磁波源 |
| 20 | 疎液処理された切欠断面 |
| 21 | 親液処理部 |
| 22 | 疎液処理部 |

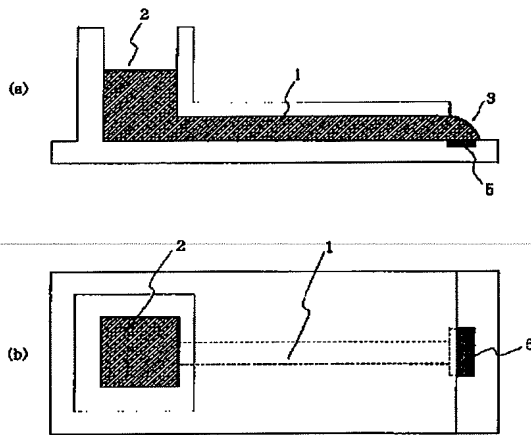
【図 4】



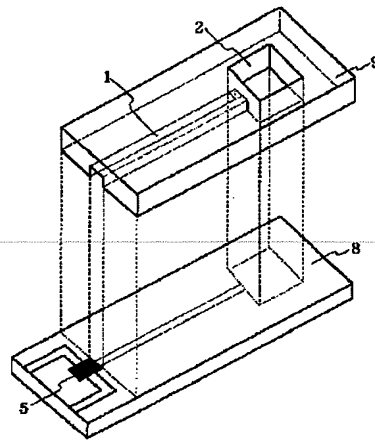
【図 9】



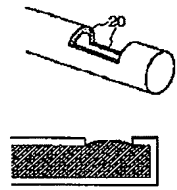
【図 2】



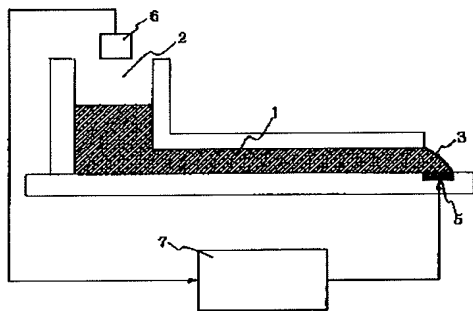
【図 3】



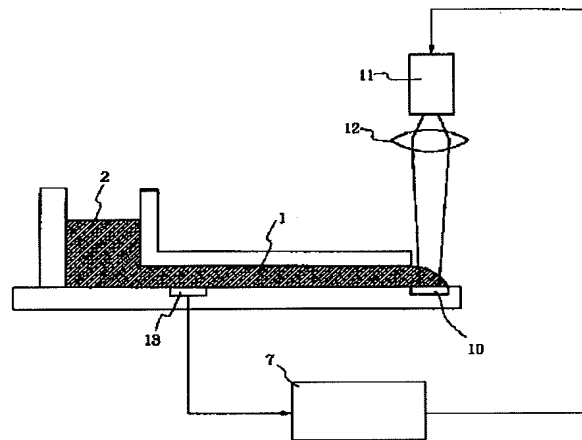
【図 10】



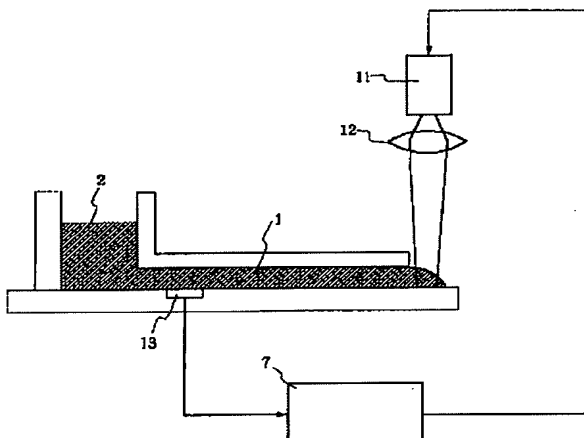
【図 5】



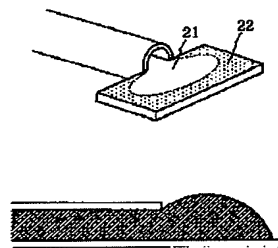
【図 6】



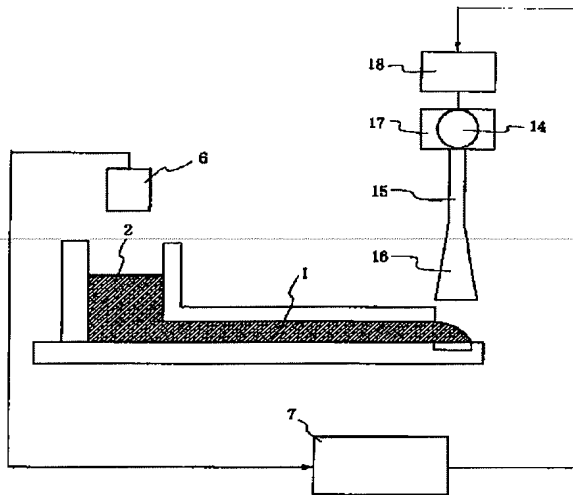
【図 7】



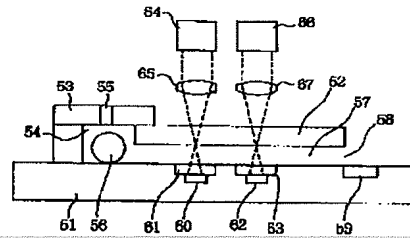
【図 11】



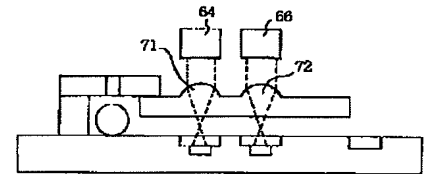
【図8】



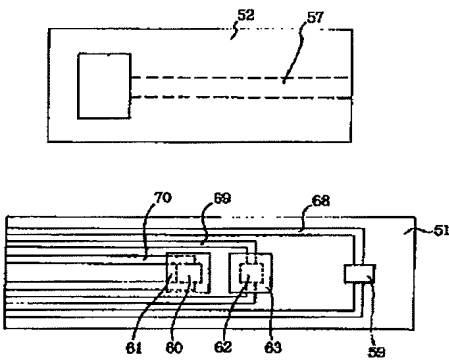
【図12】



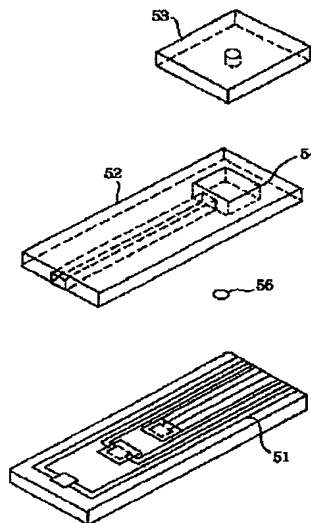
【図15】



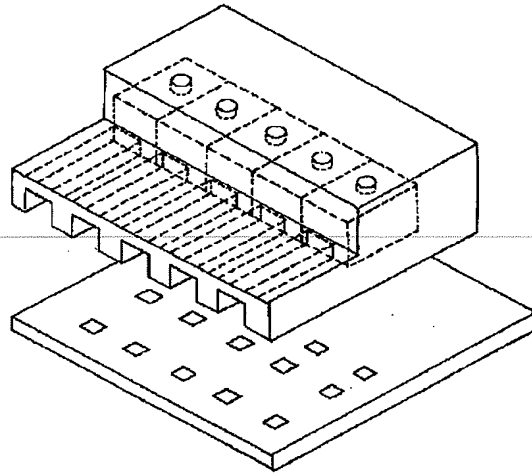
【図13】



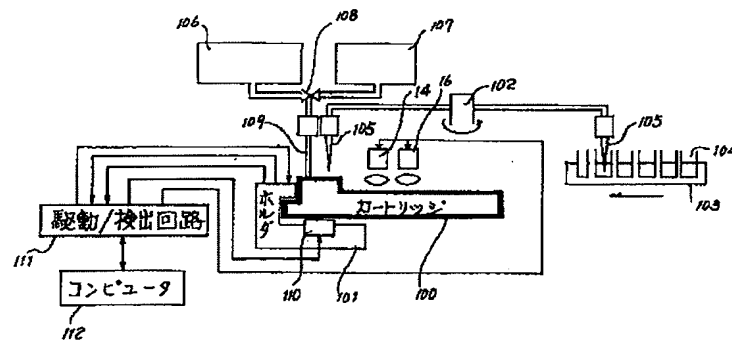
【図14】



【图 17】



【例 18】



フロントページの続き

(72)発明者 大西 敏・
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キャノ
ン株式会社内

(72)発明者 田中 和實
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キヤノ
ン株式会社内

(72)発明者 井阪 和夫
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キヤノ
ン株式会社内

(72)発明者 米山 好人
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キヤノ
ン株式会社内